BILAG I

PRODUKTRESUME

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Isemid 1 mg tyggetabletter til hunde (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tyggetabletter til hunde (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tyggetabletter til hunde (> 23-60 kg)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tyggetablet indeholder:

Aktivt stof:

Isemid 1 mg	1 mg torasemid
Isemid 2 mg	2 mg torasemid
Isemid 4 mg	4 mg torasemid

Hjælpestoffer:
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetablet.
Aflange brune tabletter med delekærv. Tabletten kan deles i to halvdele.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hund.

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Til behandling af kliniske tegn forbundet med kongestiv hjerteinsufficiens hos hund, inklusiv pulmonært ødem.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af nyresvigt
Bør ikke anvendes i tilfælde af dehydrering, hypovolæmi eller hypotension.
Bør ikke anvendes samtidigt med andre loop-diuretika.
Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Den initiale dosis eller vedligeholdelsesdosen kan midlertidigt øges ved mere udtalt pulmonært ødem, dvs. ved udvikling af alveolært ødem (se pkt. 4.9).

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr
Hos hunde med akut pulmonært ødem, der kræver intensiv behandling, bør injicérbare lægemidler overvejes før oral behandling med diuretika påbegyndes.

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen regelmæssigt (måling af koncentration af urinstof og kreatinin i blodet såvel som urinprotein-kreatinin (UPC) forholdet), væskebalancen samt elektrolytniveauer i serum før og under behandling i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges benefit-risk vurdering (se pkt. 4.3 og 4.6). Det diuretiske respons på torasemid kan øges over tid, ved gentagne doseringer især ved doser >0,2 mg/kg/dag; derfor bør hyppigere monitorering overvejes.

Torasemid bør anvendes med forsigtighed hos hunde med diabetes mellitus. Monitorering af blodglukoseniveau hos diabetiske dyr anbefales før og under behandling. Hos hunde med allerede eksisterende elektrolyt- og/eller væske-forstyrrelser, bør dette reguleres før behandling med torasemid påbegyndes.

Eftersom torasemid øger tørsten, bør hunde have fri adgang til vand.
I tilfælde af nedsat appetit og/eller opkast og/eller sløvhed eller i tilfælde af dosisjustering, bør nyrefunktionen (koncentration af urinstof og kreatinin i blodet såvel som urinprotein-kreatinin (UPC) forholdet) kontrolleres.

Effekten af Isemid som førstevalgsbehandling er blevet demonstreret i et klinisk feltstudie. Behandlingsskift fra et alternativt loop-diuretikum til dette veterinærlægemiddel er ikke blevet undersøgt og et sådant skift bør kun indledes baseret på en benefit-risk vurdering udført af den ansvarlige dyrlæge.

Sikkerhed og effekt af dette produkt er ikke blevet vurderet for hunde, der vejer under 2,5 kg. Anvendelse hos disse dyr må kun finde sted i overensstemmelse med benefit-risk vurderingen udført af den ansvarlige dyrlæge.

Tabletterne er tilsat smag.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr
Dette produkt kan give øget vandladning, tørst og/eller forstyrrelser i mavetarmsystemet og/eller hypotension og/eller dehydrering ved indtagelse. Tabletdele skal returneres til blisterpakningen og derefter lægges i den originale yderpakning for at forhindre børns adgang til lægemidlet. I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld, i særdeleshed hos børn, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Vask hænder efter håndtering.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

I et klinisk feltstudie var nedsat nyrefunktion, øgning af nyretal i blodet, hæmokoncentration og ændringer i elektrolytniveauer (klorid, natrium, kalium, fosfor, magnesium, calcium) meget almindelige.

De følgende kliniske tegn var almindelige: episodiske gastrointestinale tegn såsom opkast og diarré, dehydrering, polyuri, polydipsi, inkontinens, anorexi, vægttab og sløvhed.

Andre effekter forenelige med den farmakologiske aktivitet af torasemid blev observeret i prækliniske studier hos raske hunde ved den anbefalede dosis, dvs. tørre slimhinder i mundhulen, reversible stigninger i serumkoncentrationen af glukose og aldosteron, nedsat urin-specifik vægtfylde og stigning i pH af dyrets urin.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:
- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Laboratoriestudier af rotter og kaniner har afsløret føtal toksicitet ved maternotoksiske doser.
Da lægemidlets sikkerhed ikke er blevet fastlagt hos målarten, anbefales brug under drægtighed, laktation eller hos avlsdyr, ikke.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af loop-diuretika og NSAID'er kan resultere i et mindsket natriuretisk respons.

Samtidig anvendelse af NSAID'er, aminoglykosider eller cefalosporiner kan øge risikoen for nefrotoksicitet og/eller ototoxicitet af disse lægemidler.
Torasemid kan modvirke effekten af orale hypoglykæmiske lægemidler.
Torasemid kan øge risikoen for sulfonamidallergi.

Ved samtidig behandling med kortikosteroider kan effekterne af kaliumtab forstærkes.
Ved samtidig behandling med amphotericin B, kan observeres øget tendens til nefrotoksicitet samt intensivering af elektrolytforstyrrelser.

Der er ikke blevet rapporteret om farmakokinetiske interaktioner ved samtidig brug af digoxin og torasemid; dog kan hypokaliæmi forstærke digoxin-inducerede arytmier.

Torasemid kan reducere den renale udskillelse af salicylater, hvilket kan føre til en øget risiko for toksicitet.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling med torasemid samtidig med andre lægemidler med høj plasmaproteinbinding. Eftersom proteinbinding faciliterer den renale udskillelse af torasemid, kan en nedsat plasmaproteinbinding forårsaget af konkurrence fra andre lægemidler være en årsag til diuretisk resistens.

Samtidig administration af torasemid med andre substanser, der metaboliseres af cytochrom P450-familierne 3A4 (fx enalapril, buprenorfin, doxycyclin, cyclosporin) og 2E1 (isofluran, sevofluran, theofyllin) kan nedsætte deres udskillelse fra den systemiske cirkulation.
Effekten af blodtrykssænkende veterinære lægemidler, i særdeleshed angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere, kan forstærkes ved samtidig administration af torasemid.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Oral administration.

Den anbefalede start/vedligeholdelsesdosis er 0,13 til 0,25 mg torasemid/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.
I tilfælde af moderat eller svært pulmonært ødem kan denne dosis øges, om nødvendigt op til en max dosis på 0,4 mg/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.

Doser på 0,26 mg/kg og højere bør kun administreres i en periode på max 5 dage. Efter denne periode, bør dosen reduceres til vedligeholdelsesdosen og hunden bør tilses af dyrlægen indenfor et par dage.
Den følgende tabel viser dosisjustering indenfor det anbefalede dosisinterval på 0,13 til 0,4 mg/kg/dag:

Hundens legemsvægt (kg)	Antal og styrke af Isemid tabletter som skal administreres	
	Start/Vedligeholdelsesdosis (0,13 til 0,25 mg/kg/dag)	**Midlertidig høj dosis** (0,26 til 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 til 4	½	1
> 4 til 6	1	1 + ½
> 6 til 8	Fra 1 til 1 + ½	Fra 2 til 2 + ½
> 8 til 11,5	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	2 mg	
> 11,5 til 15	Fra 1 til 1 + ½	2
> 15 til 23	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	4 mg	
> 23 til 30	Fra 1 til 1 + ½	2
> 30 til 40	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
> 40 til 60	Fra 2 til 2 + ½	Fra 3 til 4

Dosen skal tilpasses i forhold til patientens velbefindende med fokus på nyrefunktion og elektrolytniveau. Hvis langvarig behandling med dette lægemiddel er nødvendig, skal behandlingen fortsættes med den lavest effektive dosis, når tegn på kronisk hjertesvigt er under kontrol og patienten er stabil.

Tabletten kan gives sammen med mad eller direkte i munden, hvis den ikke indtages spontant af hunden.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Efter behandling af raske hunde doseret med 3 og 5 gange max dosis i 5 på hinanden følgende dage, efterfulgt af 177 daglige administrationer med 3 og 5 gange højeste terapeutiske vedligeholdelsesdosis, blev histopatologiske forandringer i nyrerne (interstitiel inflammation, udvidelse af nyretubuli, subkapsulære cyster) observeret i tillæg til de effekter som observeredes ved behandling med anbefalet dosis (se pkt. 4.6). Forandringerne i nyrerne vedblev i 28 dage efter endt behandling. De mikroskopiske karakteristika af læsionerne antyder en kontinuerlig helingsproces. Læsionerne er sandsynligvis et resultat af den farmakodynamiske effekt (diurese) og var ikke associeret med tegn på glomerulosklerose eller interstitiel fibrose. Forbigående, dosisafhængige forandringer i binyrerne, bestående a minimalt til moderat reaktiv hypertrofi/hyperplasi, sandsynligvis relateret til høj aldosteronproduktion, blev observeret hos hunde behandlet med op til 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis. En stigning i serumkoncentrationen af albumin blev observeret. EKG-forandringer uden kliniske tegn (stigning i P-tak og/eller QT-interval) blev observeret hos nogle dyr efter administration af 5 gange den højeste anbefalede dosis. Den kausative rolle af elektrolytforstyrrelser kan ikke udelukkes.

Efter administration af 3 og 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis til raske hunde, observeredes nedsat appetit, hvilket i nogle tilfælde førte til vægttab.

I tilfælde af overdosis, behandles symptomatisk efter anvisning af den ansvarlige dyrlæge.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerte og kredsløb, diuretika, high-ceiling diuretika, sulfonamider; usammensatte.
ATCvet-kode: QC03CA04

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Torasemid er et loop-diuretikum, der tilhører pyridin-3-sulfonylureaklassen, også kaldet "high ceiling" diuretika. I sin kemiske struktur ligger torasemid mellem loop-diuretika (såsom furosemid) og Cl^--kanalblokkere.
Torasemid udøver sin primære effekt i det tykke ascenderende ben af Henles slynge, hvor interaktion med Na^+-K^+-$2Cl^-$-cotransportøren lokaliseret i den luminale membran (urinsiden) blokerer den aktive reabsorption af natrium og klorid. Af denne grund korrelerer den diuretiske aktivitet af torasemid bedre med graden af torasemidudskillelse i urinen end med koncentrationen i blodet. Eftersom det ascenderende ben af Henles slynge er uigennemtrængeligt for vand, foranlediger den hæmmede bevægelse af Na^+ og Cl^- fra lumen til interstitiet en stigning i koncentration af ioner i lumen, hvilket resulterer i et hypertonisk medullært interstitium. Som et resultat af dette, bliver reabsorption af vand fra samlerøret hæmmet og mængden af vand på luminal side stiger.
Torasemid udløser en signifikant, dosisafhængig stigning i urinproduktionen og udskillelse af natrium og kalium i urinen. Torasemid har mere potent, længerevarende diuretisk aktivitet end furosemid.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Efter en enkelt intravenøs dosis af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt hos hunde, var den gennemsnitlige totale clearance 22,1 ml/time/kg, med et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 166 ml/kg og en gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 6 timer. Efter oral administration af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt var den absolutte biotilgængelighed på ca. 99% baseret på plasmakoncentration-tid data og 93% baseret på urinkoncentration-tid data.
Fodring øgede signifikant torasemid $AUC_{0-\infty}$ med 37% og forsinkede T_{max} en smule, mens den maksimale koncentration (C_{max}) er omtrent den samme under fastende og fodrede forhold (2015 µg/l kontra 2221 µg/l, respektivt). Dermed kan dette lægemiddel administreres med og uden mad.

Hos hunde er plasmaproteinbindingen >98%.
En stor del af dosis (ca. 60%) udskilles via urinen som uændret moderstof. Proportionen af torasemid, der udskilles i urinen er ca. den samme under fastende og fodrede forhold (61% kontra 59%, respektivt).
To metabolitter (en dealkyleret og en hydroxyleret metabolit) er blevet identificeret i urin. Moderstoffet bliver metaboliseret af leverenzymet cytochrom P450-familierne 3A4 og 2E1 og i mindre grad af 2C9.
Efter gentagne orale doseringer (én gang dagligt) i 10 dage blev akkumulering af torasemid ikke observeret, uanset dosis (fra 0,1 til 0,4 mg/kg) selv hvis en let *supra dose proportionality* (tendens til akkumulering ved høje doser) kan ses.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Povidon (K30)
Griseleversmag, pulver
Komprimerbart saccharose
Crospovidon (type B)
Magnesiumstearat

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Tilbageværende tabletdele skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste administration.
Opbevar tabletterne utilgængeligt for dyr for at undgå utilsigtet indtag.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Blisterpakning af polyamid/aluminium/PVC, thermo-forseglet af aluminiumsfolie (hver blister indeholder 10 tabletter) og pakket i en kartonæske.
Alle styrker er tilgængelige i følgende pakningsstørrelser:
Pakningsstørrelse med 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/18/232/001 – 006

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09/01/2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG
Ikke relevant.

BILAG II

A. FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG.

C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER

A. FREMSTILLERE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlig for batchfrigivelse

Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrig

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication,
Zone autoroutière
53950 Louverne
Frankrig

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Må kun udleveres efter veterinærrecept.

C. ANGIVELSE AF MRL-VÆRDIER

Ikke relevant.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Kartonæske (30 tabletter)
Kartonæske (90 tabletter)

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Isemid 1 mg tyggetabletter til hunde (2,5–11,5 kg)
Isemid 2 mg tyggetabletter til hunde (> 11,5–23 kg)
Isemid 4 mg tyggetabletter til hunde (> 23–60 kg)

torasemid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver tyggetablet indeholder:
1 mg torasemid
2 mg torasemid
4 mg torasemid

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetablet

4. PAKNINGSSTØRRELSE

30 tyggetabletter
90 tyggetabletter

5. DYREARTER

Hund

6. INDIKATION(ER)

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

8. TILBAGEHOLDELSESTID(er)

9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Læs indlægssedlen inden brug.

10. UDLØBSDATO

EXP {måned/år}

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Tilbageværende tabletdele skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste behandling.
Opbevares utilgængeligt for dyr.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Bortskaffelse: læs indlægssedlen.

13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr. Kræver recept.

14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ceva Santé Animale
10 av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrig

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/2/18/232/001 (30 tabletter 1 mg)
EU/2/18/232/002 (90 tabletter 1 mg)
EU/2/18/232/003 (30 tabletter 2 mg)
EU/2/18/232/004 (90 tabletter 2 mg)
EU/2/18/232/005 (30 tabletter 4 mg)
EU/2/18/232/006 (90 tabletter 4 mg)

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot {nummer}

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blister

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Isemid 1 mg tyggetabletter
Isemid 2 mg tyggetabletter
Isemid 4 mg tyggetabletter

torasemid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. TEKSTEN "TIL DYR"

Til dyr.

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL:
Isemid 1 mg tyggetabletter til hund (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tyggetabletter til hund (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tyggetabletter til hund (> 23-60 kg)

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Ceva Santé Animale
10, av. de La Ballastière
33500 Libourne
Frankrig

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:
Ceva Santé Animale
ZI Très le Bois
22600 Loudéac
Frankrig

Ceva Santé Animale
Boulevard de la Communication,
Zone autoroutière
53950 Louverne
Frankrig

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Isemid 1 mg tyggetabletter til hunde (2,5-11,5 kg)
Isemid 2 mg tyggetabletter til hunde (> 11,5-23 kg)
Isemid 4 mg tyggetabletter til hunde (> 23-60 kg)
torasemid

3. ANGIVELSE AF DET AKTIVE STOF OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Hver tyggetablet indeholder:

Aktivt stof:

Isemid 1 mg	1 mg torasemid
Isemid 2 mg	2 mg torasemid
Isemid 4 mg	4 mg torasemid

Tyggetabletterne er brune, aflange og kan deles i to halvdele.

4. INDIKATIONER

Til behandling af kliniske tegn forbundet med hjertesvigt hos hund, inklusive lungeødem.

5. KONTRAINDIKATIONER

Bør ikke anvendes ikke ved nyresvigt.
Bør ikke anvendes ikke ved dehydrering, cirkulationssvigt forårsaget af for lavt blodvolumen eller lavt blodtryk.
Bør ikke anvendes ikke samtidigt med andre vanddrivende midler fra samme lægemiddelgruppe (loop-diuretika).
Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

6. BIVIRKNINGER

I et klinisk feltstudie var nedsat nyrefunktion, øgning af nyretal i blodet, blodkoncentration og ændringer i elektrolytniveauer (klorid, natrium, kalium, fosfor, magnesium, calcium) meget almindelige.

De følgende kliniske tegn var almindelige: kortvarige symptomer fra mavetarmsystemet såsom opkast og diarré, dehydrering, hyppig vandladning, øget tørst, inkontinens, appetitløshed, vægttab og sløvhed.

Andre effekter forenelige med den farmakologiske aktivitet af torasemid blev observeret i prækliniske studier hos raske hunde ved den anbefalede dosis, dvs. tørre slimhinder i mundhulen, reversible stigninger i serumkoncentrationen af glukose og aldosteron, nedsat urin-specifik vægtfylde og stigning i pH af dyrets urin.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:
- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

7. DYREARTER

Hund.

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVEJ(E)

Oral anvendelse.

Den anbefalede start/vedligeholdelsesdosis er 0,13 til 0,25 mg torasemid/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.
I tilfælde af moderat eller svært lungeødem kan denne dosis øges, om nødvendigt op til en max dosis på 0,4 mg/kg legemsvægt/dag én gang dagligt.

Doser på 0,26 mg/kg og højere bør kun gives i en periode på max 5 dage. Efter denne periode, bør dosen reduceres til vedligeholdelsesdosen og hunden bør tilses af dyrlægen indenfor et par dage.
Den følgende tabel viser dosisjustering indenfor det anbefalede dosisinterval på 0,13 til 0,4 mg/kg/dag:

Hundens legemsvægt (kg)	Antal og styrke af Isemid-tabletter som skal administreres	
	Start/Vedligholdelsesdosis (0,13 til 0,25 mg/kg/dag)	**Midlertidig høj dosis** (0,26 til 0,40 mg/kg/dag)
	1 mg	
2,5 til 4	½	1
> 4 til 6	1	1 + ½
> 6 til 8	Fra 1 til 1 + ½	Fra 2 til 2 + ½
> 8 til 11,5	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	2 mg	
> 11,5 til 15	Fra 1 til 1 + ½	2
> 15 til 23	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
	4 mg	
> 23 til 30	Fra 1 til 1 + ½	2
> 30 til 40	Fra 1 + ½ til 2	Fra 2 + ½ til 3
> 40 til 60	Fra 2 til 2 + ½	Fra 3 til 4

Dosen skal tilpasses i forhold til patientens velbefindende med fokus på nyrefunktion og elektrolytniveau. Hvis langvarig behandling med dette lægemiddel er nødvendig, skal behandlingen fortsættes med den lavest effektive dosis, når tegn på kronisk hjertesvigt er under kontrol og patienten er stabil.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Tabletten kan gives sammen med mad eller direkte i munden, hvis den ikke indtages spontant af hunden.

10. TILBAGEHOLDELSESTID

Ikke relevant.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisterpakningen efter "EXP". Udløbsdatoen refererer til den sidste dag i den pågældende måned.

Tilbageværende tabletdele skal opbevares i blisterpakningen og anvendes ved næste behandling. Opbevar tabletterne utilgængeligt for dyr for at undgå utilsigtet indtag.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler for hver dyreart:
Den initiale dosis eller vedligeholdelsesdosen kan midlertidigt øges ved mere udtalt lungeødem, dvs. ved udvikling af alveolært ødem (se afsnit "Dosering for hvert dyreart, anvendelsesmåde og indgivelsesvej(e)").

Særlige forsigtighedsregler til brug hos dyr:
Hos hunde med akut lungeødem, der kræver intensiv behandling bør injicérbare lægemidler overvejes før oral behandling med diuretika påbegyndes.

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen regelmæssigt (måling af koncentration af urinstof og kreatinin i blodet, såvel som uriprotein-kreatinin (UPC) forholdet, væskebalancen samt elektrolytniveauer i serum før og under behandling i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges benefit-risk vurdering (se afsnittene "kontraindikationer" og "Bivirkninger"). Det diuretiske respons på torasemid kan øges over tid, ved gentagne doseringer især ved doser >0,2 mg/kg/dag; derfor bør hyppigere monitorering overvejes.

Torasemid bør anvendes med forsigtighed hos hunde med diabetes mellitus. Monitorering af blodglukoseniveau hos diabetiske dyr anbefales før og under behandling. Hos hunde med allerede eksisterende elektrolyt- og/eller væske-forstyrrelser, bør dette reguleres før behandling med torasemid påbegyndes.

Eftersom torasemid øger tørsten, bør hunde have fri adgang til vand.
I tilfælde af nedsat appetit og/eller opkast og/eller sløvhed eller i tilfælde af dosisjustering, bør nyrefunktionen (koncentration af urinstof og kreatinin i blodet, såvel som urinprotein-kreatinin (UPC) forholdet) kontrolleres.

Effekten af Isemid som førstevalgsbehandling er blevet demonstreret i et klinisk feltstudie. Behandlingsskift fra et alternativt loop-diuretikum til dette veterinærlægemiddel er ikke blevet undersøgt og sådan et skift bør kun indledes baseret på en benefit-risk vurdering udført af den ansvarlige dyrlæge.

Sikkerhed og effekt af dette produkt er ikke blevet vurderet for hunde, der vejer under 2,5 kg. Anvendelse hos disse dyr må kun finde sted i overensstemmelse med benefit-risk vurderingen udført af den ansvarlige dyrlæge.

Tabletterne er tilsat smag.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:
Dette produkt kan give øget vandladning, tørst og/eller forstyrrelser i mavetarmsystemet og/eller lavt blodtryk og/eller dehydrering ved indtagelse. Tabletdele skal returneres til blisterpakningen og derefter lægges i den originale yderpakning for at forhindre tilgængelighed for børn. I tilfælde af selvindgivelse ved hændeligt uheld, i særdeleshed hos børn, skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Dette veterinærlægemiddel kan forårsage overfølsomheds- (allergiske) reaktioner hos personer, der er sensibiliserede overfor torasemid. Personer med kendt overfølsomhed overfor torasemid, sulfonamider eller overfor nogen af hjælpestofferne bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet. Søg lægehjælp, hvis der opstår symptomer på allergi, og vis pakningen til lægen.
Vask hænder efter håndtering.

Drægtighed og laktation:
Laboratoriestudier af rotter og kaniner har afsløret fosterskade ved doser der er så høje, at de er skadelige for moderdyret. Da lægemidlets sikkerhed ikke er blevet fastlagt hos målarten, anbefales brug under drægtighed, laktation eller hos avlsdyr, ikke.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:
Samtidig administration af loop-diuretika og NSAID'er kan resultere i et mindsket natriuretisk respons.
Samtidig anvendelse af NSAID'er, aminoglykosider eller cefalosporiner kan øge risikoen for nefrotoksicitet og/eller ototoxicitet af disse lægemidler.
Torasemid kan modvirke effekten af orale hypoglykæmiske lægemidler.
Torasemid kan øge risikoen for sulfonamidallergi.

Ved samtidig behandling med kortikosteroider kan effekterne af kaliumtab forstærkes.
Ved samtidig behandling med amphotericin B, kan observeres øget potentiale for nyreskade samt intensivering af elektrolytforstyrrelser.
Der er ikke blevet rapporteret om farmakokinetiske interaktioner ved samtidig brug af digoxin og torasemid; dog kan hypokaliæmi forstærke digoxin-inducerede arytmier.
Torasemid kan reducere nyrens udskillelse af salicylater, hvilket kan føre til en øget risiko for toksicitet.
Der bør udvises forsigtighed ved behandling med torasemid samtidig med andre lægemidler med høj plasmaproteinbinding. Eftersom proteinbinding faciliterer nyrens udskillelse af torasemid, kan en nedsat plasmaproteinbinding forårsaget af konkurrence fra andre lægemidler være en årsag til diuretisk resistens.
Samtidig administration af torasemid med andre substanser, der metaboliseres af cytochrom P450 familierne 3A4 (fx enalapril, buprenorfin, doxycyclin, cyclosporin) og 2E1 (isofluran, sevofluran, theofyllin) kan nedsætte deres udskillelse fra den systemiske cirkulation.
Effekten af blodtrykssænkende veterinære lægemidler, i særdeleshed angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere kan forstærkes ved samtidig administration af torasemid.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):
Efter behandling af raske hunde doseret med 3 og 5 gange max dosis i 5 på hinanden følgende dage, efterfulgt af 177 daglige administrationer med 3 og 5 gange højeste terapeutiske vedligeholdelsesdosis, blev histopatologiske forandringer i nyrerne (interstitiel inflammation, udvidelse af nyretubuli, subkapsulære cyster) observeret i tillæg til de effekter som observeredes ved behandling med anbefalet dosis (se afsnittet "Bivirkninger"). Forandringerne i nyrerne vedblev i 28 dage efter endt behandling. De mikroskopiske karakteristika af skaderne antyder en kontinuerlig helingsproces. Læsionerne er sandsynligvis et resultat af den farmakodynamiske effekt (diurese) og var ikke associeret med tegn på glomerulosklerose eller interstitiel fibrose. Forbigående, dosisafhængige forandringer i binyrerne, bestående a minimalt til moderat reaktiv hypertrofi/hyperplasi, sandsynligvis relateret til høj aldosteronproduktion, blev observeret hos hunde behandlet med op til 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis. En stigning i serumkoncentrationen af albumin blev observeret. EKG-forandringer uden kliniske tegn (stigning i P-tak og/eller QT interval) blev observeret hos nogle dyr efter administration af 5 gange den højeste anbefalede dosis. Den årsagssammenhængende rolle af elektrolytforstyrrelser kan ikke udelukkes. Efter administration af 3 og 5 gange den højeste anbefalede terapeutiske dosis til raske hunde, observeredes nedsat appetit, hvilket i nogle tilfælde førte til vægttab.

I tilfælde af overdosis, behandles symptomatisk efter anvisning af den ansvarlige dyrlæge.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGSSEDLEN

Yderligere information om dette veterinærlægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside (http://www.ema.europa.eu)

15. ANDRE OPLYSNINGER

Pakningsstørrelser
Hver blister indeholder 10 tabletter og er pakket i en kartonæske.
Alle styrker er tilgængelige i pakningsstørrelser med 30 eller 90 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Farmakodynamiske egenskaber

Torasemid er et loop-diuretikum, der tilhører pyridin-3-sulfonylureaklassen, også kaldet "high ceiling" diuretika. I sin kemiske struktur ligger torasemid mellem loop-diuretika (såsom furosemid) og Cl^--kanalblokkere.

Torasemid udøver sin primære effekt i det tykke ascenderende ben af Henles slynge, hvor interaktion med Na^+-K^+-$2Cl^-$-cotransportøren lokaliseret i den luminale membran (urinsiden) blokerer den aktive reabsorption af natrium og klorid. Af denne grund korrelerer den diuretiske aktivitet af torasemid bedre med graden af torasemidudskillelse i urinen end med koncentrationen i blodet. Eftersom det ascenderende ben af Henles slynge er uigennemtrængeligt for vand, foranlediger den hæmmede bevægelse af Na+ og Cl- fra lumen til interstitiet en stigning i koncentration af ioner i lumen, hvilket resulterer i et hypertonisk medullært interstitium. Som et resultat af dette, bliver reabsorption af vand fra samlerøret hæmmet og mængden af vand på luminal side stiger.

Torasemid udløser en signifikant, dosisafhængig stigning i urinproduktionen og udskillelse af natrium og kalium i urinen. Torasemid har mere potent, længerevarende diuretisk aktivitet end furosemid.

Farmakokinetiske oplysninger

Efter en enkelt intravenøs dosis af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt hos hunde, var den gennemsnitlige totale clearance 22,1 ml/time/kg, med et gennemsnitligt fordelingsvolumen på 166 ml/kg og en gennemsnitlig terminal halveringstid på ca. 6 timer. Efter oral administration af 0,2 mg torasemid/kg legemsvægt var den absolutte biotilgængelighed på ca. 99% baseret på plasmakoncentration-tid data og 93% baseret på urinkoncentration-tid data.

Fodring øgede signifikant torasemid $AUC_{0-\infty}$ med 37% og forsinkede T_{max} en smule, mens den maksimale koncentration (C_{max}) er omtrent den samme under fastende og fodrede forhold (2015 µg/l kontra 2221 µg/l, respektivt). Dermed kan dette lægemiddel med og uden mad.

Hos hunde er plasmaproteinbindingen >98%.

En stor del af dosis (ca. 60%) udskilles via urinen som uændret moderstof. Proportionen af torasemid, der udskilles i urinen er ca. den samme under fastende og fodrede forhold (61% kontra 59%, respektivt).

To metabolitter (en dealkyleret og en hydroxyleret metabolit) er blevet identificeret i urin. Moderstoffet bliver metaboliseret af leverenzymet cytochrom P450-familierne 3A4 og 2E1 og i mindre grad af 2C9.

Efter gentagne orale doseringer (én gang dagligt) i 10 dage blev akkumulering af torasemid ikke observeret, uanset dosis (fra 0,1 til 0,4 mg/kg) selv hvis en let *supra dose proportionality* (tendens til akkumulering ved høje doser) kan ses.